

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-146860

⑪ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和63年(1988)6月18日

C 07 D 211/26

6761-4C

A 61 K 31/445

AAH

審査請求 未請求 発明の数 4 (全14頁)

⑭ 発明の名称 新規化合物、その製法及びそれを含む医薬組成物

⑮ 特 願 昭62-219014

⑯ 出 願 昭62(1987)9月1日

優先権主張 ⑰ 1986年9月2日 ⑱ イギリス(GB) ⑲ 8621134

⑳ 発 明 者 ヴィットリオ・ベツチ イタリア国、ミラノ、バランザーテ20021、ヴィア、ザン
エツチ ベレツチ、ドットレー・ロ・ザンベレツチ・エツセ・ビ・
ア(番地なし)

㉑ 出 願 人 ドットレー・ロ・ザン イタリア国、ミラノ、バランザーテ20021、ヴィア、ザン
ベレツチ・エツセ・ベレツチ(番地なし)
ビ・ア

㉒ 代 理 人 弁理士 秋沢 政光 外1名
最終頁に続く

明細書の浄書(内容に変更なし)

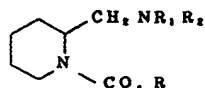
明 細 書

1. 発明の名称

新規化合物、その製法及びそれを含む医薬
組成物

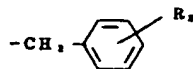
2. 特許請求の範囲

(1) 式(I)



(I)

(式中、R、COはRが式(II)



(II)

(式中、 R_1 はBr、 NO_2 または CF_3 である)で
表わされるアシル基であり、そして R_1 及び R_2
は各々独立して C_{1-6} アルキルであるか一緒にな
つて C_{1-6} ポリメチレンまたはアルキレン基を形
成する)で表わされる化合物またはその塩もしく
は溶媒和物。

(2) R_1 及び R_2 の各々はメチル、エチル、プロ
ピル、ブチル、ペンチルまたはヘキシルである特
許請求の範囲第(1)項記載の化合物。

(3) R_1 及び R_2 は一緒になつてプロピレン、ブ
タレン、ペンタレンもしくはヘキシレン基または
 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 基を形成する特許請求の
範囲第(1)項記載の化合物。

(4) R_2 はフェニル環上のメタまたはパラ位にあ
る特許請求の範囲第(1)~(3)項のいずれか一つの項
記載の化合物。

(5) (S)-エナンチオマーの形態をした特許請求
の範囲第(1)~(4)項のいずれか一つの項記載の化合
物。

(6) (2R, S)-1-(3-ニトロフェニルア
セチル)-2-(1-ピロリジニルメチル)ピベ
リジン塩酸塩。

(7) (2R, S)-1-(3-トリフルオロメチ
ルフェニルアセチル)-2-(1-ピロリジニル
メチル)ピベリジン塩酸塩半水和物。

(8) (2S)-1-(4-トリフルオロメチルフェ

ニルアセチル) - 2 - (1-ピロリジニルメチル)
 ビペリジン塩酸塩 $1\frac{1}{2}$ 水和物。

(9) (2R, S) - 1 - (4-ニトロフェニルアセチル) - 2 - (1-ピロリジニルメチル) ビペリジン塩酸塩。

(10) (2R, S) - 1 - (4-トリフルオロメチルフェニルアセチル) - 2 - (1-ピロリジニルメチル) ビペリジン塩酸塩。

(11) (2R, S) - 1 - (4-プロモフェニルアセチル) - 2 - (1-ピロリジニルメチル) ビペリジン塩酸塩。

(12) (2R, S) - 1 - (3-ニトロフェニルアセチル) - 2 - ジメチルアミノメチルビペリジン塩酸塩。

(13) (2R, S) - 1 - (3-トリフルオロメチルフェニルアセチル) - 2 - ジメチルアミノメチルビペリジン塩酸塩。

(14) 式(II)

b) R_1' , R_2' 及び R_3' が R, R_1 及び R_2 であるとき、一つの R, R_1 または R_2 を他の R, R_1 または R_2 に転換することにより式(I)で表わされる化合物を得ること。

c) 得られた式(I)で表わされる化合物の塩及び/または溶媒和物を形成すること

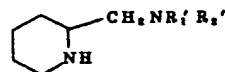
の一つ以上を行なうことを特徴とする特許請求の範囲第(1)~(13)項のいずれか一つの項に記載の化合物を製造する方法。

(15) $R' - \overset{\text{O}}{\parallel} C - OH$ で表わされる活性誘導体は酸クロリドまたは酸無水物である特許請求の範囲第(14)項記載の方法。

(16) 特許請求の範囲第(1)~(13)項のいずれか一つの項に記載の化合物及び医薬として適当な担体を含むことを特徴とする医薬組成物。

(17) 単位投与量剤型をした特許請求の範囲第(16)項記載の化合物。

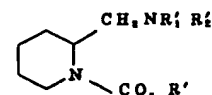
(18) 活性治療物質として使用するための特許請求の範囲第(1)~(13)項のいずれか一つの項に記載の化



(II)

(式中、 R_1' 及び R_2' は式(I)におけると同一の意義を有する R_1 及び R_2 であるか R_1 及び R_2 に転換されうる基または原子である) で表わされる化合物を式 $R' - \overset{\text{O}}{\parallel} C - OH$ (式中、 R' は式(I)にお

けると同一の意義を有する R であるか R に転換されうる基である) で表わされる化合物またはその活性誘導体と反応させることにより式(1a)



(1a)

で表わされる化合物を形成し、次いで下記の工程 a) R_1' , R_2' または R_3' が R, R_1 または R_2 以外であるとき、 R_1' , R_2' または R_3' を R, R_1 または R_2 に転換することにより式(I)で表わされる化合物を得ること。

合物。

(19) 疼痛の治療において使用するための特許請求の範囲第(1)~(13)項のいずれか一つの項記載の化合物。

(20) 疼痛治療用医薬の製造における特許請求の範囲第(1)~(13)項のいずれか一つの項記載の化合物の用途。

3. 発明の詳細な説明

(発明の目的)

産業上の利用分野

本発明は新規なビペリジン誘導体、それらの製造方法及び医学におけるそれらの使用、特に鎮痛剤としてのそれらの使用に関する。

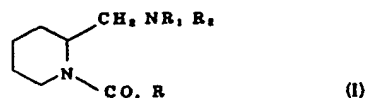
従来の技術

K 受容器拮抗体である化合物はカツパオピオイド受容器との相互作用により鎮痛剤として作用する。古典的な μ 受容器拮抗体、例えばモルヒネ、に勝る K 受容器拮抗体の利点はモルヒネ様行動作用や中毒性がなく鎮痛を起こすことができる点にある。

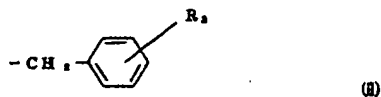
欧州特許出願第86309874, 5号明細書はモルヒネ及びモルヒネ同族体の行動作用なくK受容器拮抗作用を示す一群のアザシクロ系誘導体を開示している。上記欧州特許の範囲内に包含されるがその中で特別には開示されていない小さな一群のアザシクロ系誘導体が本発明において見出され、これら化合物は改善されたK受容器拮抗作用性質を有しておりそのため鎮痛剤として潜在的に有用なものとなつている。

〔発明の構成〕

本発明によれば、式(I)



〔式中、R, COはRが式(II)〕



常の医薬用添加剤を除き、かつ通常の投与量水準で毒性と考えられる物質は何ら含有しないで医薬として適当な水準の純度を有することを意味する。

実質的に純粋な形態は一般に（通常の医薬用添加剤を除き）少なくとも50%、好ましくは75%、より好ましくは90%、そして更により好ましくは95%または98%以上の式(I)で表わされる化合物またはその塩もしくは溶媒和物を含有するであろう。

一つの好ましい医薬として適当な形態は結晶形、例えば医薬組成物中のそのような形態である。

式(I)で表わされる化合物の医薬として適当な塩の例には通常の医薬用酸、例えばマレイン酸、塩酸、臭化水素酸、硝酸、酢酸、フマル酸、サリチル酸、クエン酸、乳酸、マンデル酸、酒石酸、コハク酸、安息香酸、アスコルビン酸及びメタンサルホン酸との酸付加塩が含まれる。

式(I)で表わされる化合物の医薬として適当な溶媒和物の例には水和物が含まれる。

式(I)で表わされる化合物は少なくとも1個の非

（式中、R₁はBr, NO₂またはCF₃である）で表わされるアシル基であり、そしてR₁及びR₂は各々独立してC₁-。アルキルであるか一緒にC₂-。ポリメチレンまたはアルキレン基を形成する）で表わされる化合物またはその溶媒和物もしくは塩が提供される。

アルキル基として、R₁及びR₂の各々はメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルまたはヘキシル基、典型的にはメチル基であつてよい。

ポリメチレン基として、R₁及びR₂は一緒にプロピレン、ブタレン、ペンタレンまたはヘキレン、典型的にはブタレンであつてよい。アルキレン基として、R₁及びR₂は一緒に-CH₂-CH=CH-CH₂-であつてもよい。

置換基R₂は好ましくはフェニル環上のメタまたはパラ位にある。

式(I)で表わされる化合物またはその塩もしくは溶媒和物は好ましくは医薬として適当なまたは実質的に純粋な形態をしている。「医薬として適当な形態」というのは特に希釈剤や担体のような通

対称中心を有しており、従つて2個以上の立体異性体形態で存在する。本発明はラセミ体も含めて、全てのこのような形態及びその混合物に及ぶ。好ましい立体異性体形態は(S)-エナンチオマーである。

本発明の特定な例は以下の通りである。

(2R, S)-1-(3-ニトロフェニルアセチル)-2-(1-ピロリジニルメチル)ピペリジン塩酸塩、

(2R, S)-1-(3-トリフルオロメチルフェニルアセチル)-2-(1-ピロリジニルメチル)ピペリジン塩酸塩半水和物、

(2S)-1-(4-トリフルオロメチルフェニルアセチル)-2-(1-ピロリジニルメチル)ピペリジン塩酸塩1 $\frac{1}{2}$ 水和物、

(2R, S)-1-(4-ニトロフェニルアセチル)-2-(1-ピロリジニルメチル)ピペリジン塩酸塩、

(2R, S)-1-(4-トリフルオロメチルフェニルアセチル)-2-(1-ピロリジニルメチル)

ビペリジン塩酸塩、

(2R, S) - 1 - (4-プロモフェニルアセチル)

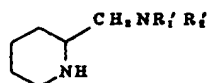
- 2 - (1-ピロリジニルメチル) ビペリジン塩酸塩、

(2R, S) - 1 - (3-ニトロフェニルアセチル)

- 2 - ジメチルアミノメチルビペリジン塩酸塩、

(2R, S) - 1 - (3-トリフルオロメチルフェニルアセチル) - 2 - ジメチルアミノメチルビペリジン塩酸塩。

本発明はまた式(II)



II

(式中、R₁' 及び R₂' は式(I)における同一の意義を有する R₁ 及び R₂ であるか R₁ 及び R₂ に転換せられる基または原子である) で表わされる化合物を式 R'CO.OH (式中、R' は式(I)における同一の意義を有する R であるか R に転換せられる基である) で表わされる化合物またはその

クロロ酸アルキルの間で形成される混合無水物である。

例えば、当業者によく知られた標準的方法において、式(II)で表わされる化合物は

a) 無機または有機塩基の存在下で酸クロリドと、

b) ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-ジメチルアミノプロピル-N'-エチルカルボジイミドまたはカルボニルジイミダゾールの存在下で酸と、

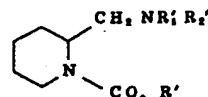
c) 酸及びクロロ酸アルキル(例えばエチル)から現場生成させた酸無水物と

カップリングさせることができる。

式(Ia)で表わされる化合物は式(I)で表わされる化合物に転換させることができ、あるいは式(I)で表わされる化合物は好適な置換基の相互転換により他の式(I)で表わされる化合物に転換させることができることが理解されよう。式(I)及び(Ia)で表わされる特定の化合物は本発明の他の化合物を形成する有用な中間体である。

R₁' 及び R₂' はアルキルまたはアシル基であつてもよく通常のアミン脱アルキル化または脱アシ

活性誘導体と反応させることにより式(Ia)



Ia

で表わされる化合物を形成し、次いで下記の工程

a) R₁', R₂' または R₂' が R₁, R₂ または R₂ 以外であるとき、R₁', R₂' または R₂' を R₁, R₂ または R₂ に転換することにより式(I)で表わされる化合物を得ること、

b) R₁', R₂' 及び R₂' が R₁, R₂ 及び R₂ であるとき、一つの R₁, R₂ または R₂ を他の R₁, R₂ または R₂ に転換することにより式(I)で表わされる化合物を得ること、

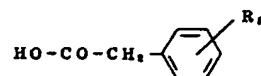
c) 得られた式(I)で表わされる化合物の塩及び/または誘導体を形成すること

の一つ以上を行なうことからなる式(I)で表わされる化合物の製造方法も提供する。

R'CO.OH の好適な活性誘導体は酸クロリド類及び酸無水物である。他の好適な誘導体は酸及び

ル化により R₁'/R₂' 水素原子にせられる。R₂' または R₂' がベンジルまたは置換ベンジルであるとき、それは接触水素または他の還元方法により R₂' または R₂' 水素原子に転換せられる。水素原子としての R₂' 及び R₂' は通常のアミンアルキル化により、またはアシル化次いで還元により R₂ 及び R₂ アルキル基に転換せられる。R₂' 及び R₂' は好ましくは各々 R₂ 及び R₂ である。

化合物 R'CO.OH は式(IIa)



IIa

(式中、R₂ は式(II)における同一の意義を有する R₂ であるか R₂ に転換せられる基または原子である) で表わされる。

R₂ を得るため芳香族基 Ar 上の置換基 R₂ を転換することは一般に芳香族化学の分野で知られている。R₂ は好ましくは R₂ である。

式(I)で表わされる化合物は適当な有機酸または酸と反応によりそれらの医薬として適当な酸

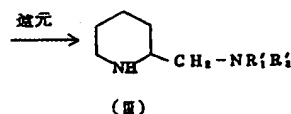
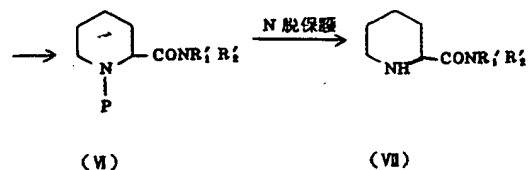
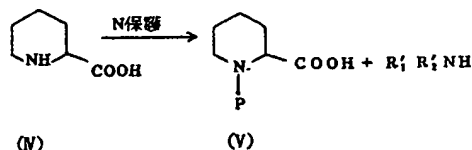
付加塩に転換されうる。

式(I)で表わされる化合物の溶媒和物は適当な溶媒からの結晶化または再結晶により形成できる。例えば、水和物は水溶液、または含水有機溶媒中溶液からの結晶化または再結晶により形成できる。

医薬として適当ではない式(I)で表わされる化合物の塩または溶媒和物も医薬として適当な塩または溶媒和物の製造における中間体として有用となりうる。従つて、このような塩または溶媒和物もまた本発明の一部をなす。

式(I)で表わされる化合物は2個以上の立体異性体形態で存在するので本発明方法はその混合物を生成する。個々の異性体は酒石酸のような光学的に活性な酸を用いる分割により互いに分離されうる。あるいは、不斉合成を行なうと個々の形態への経路が提供されよう。

式(II)で表わされる化合物は式(IV)で表わされるピペコリン酸から下記のような反応式に従つて製造されうる。



この反応式において、先ず式(N)で表わされる化合物は通常の保護基P、例えばベンジルオキシカルボニルまたはtert-ブチルオキシカルボニル

により窒素保護されることにより、式(V)で表わされる化合物を形成し、これはアミンR₁R₂NH(式中、R₁及びR₂は上記と同一の意義を有する)と反応させることによりN保護されたアミド(V)が得られる。これは常法により、例えばもしPがベンゾイルオキシカルボニルであるときは接触脱ベンジル化により、あるいはもしPがtert-ブチルオキシカルボニルであるときは酸処理によりN脱保護され、そして得られた塩基性アミド(VI)は水素化アルミニウムリチウムとの反応によりジアミン(II)へと還元される。

あるいは、N保護された版Vは第一アルコールへ還元され、これは例えばメタンスルホン酸またはp-トルエンスルホン酸によりエステル化され、そしてエステルはR₁R₂NHと反応される。環上窒素の脱保護はジアミン(II)を与える。

式(N)で表わされる出発物質がラセミ混合物であるときは得られた式(II)及び(I)で表わされる化合物もまたラセミ体である。R及びS立体配置をした式(N)で表わされる化合物を用いると、対応

する光学的に活性な生成物が得られる。

式(N)で表わされるピペコリン酸は市販もされている公知化合物である。

上記した中間体のあるものは新規化合物であり、記載したそれらの製造方法と共に、それらは本発明の別の一観点を形成する。

標準鎮痛試験における式(I)で表わされる化合物の活性はそれらが疼痛の治療における治療的有用性があることを示す。

従つて、本発明は活性な治療物質として使用するための式(I)で表わされる化合物、またはその医薬として適当な塩もしくは溶媒和物も提供する。

本発明は更に式(I)で表わされる化合物、またはその医薬として適当な塩もしくは溶媒和物及び医薬として適当な担体を含む医薬組成物を提供する。

本発明はまた疼痛の治療用医薬の製造における式(I)で表わされる化合物、またはその医薬として適当な塩もしくは溶媒和物の使用も提供する。

このような医薬、及び本発明の組成物は本発明化合物を適当な担体と混合することにより製造で

きる。それは希釈剤、結合剤、充填剤、崩壊剤、風味剤、着色剤、滑剤または保存剤を通常の方法で含有できる。

これらの通常の賦形剤は例えば公知の鎮痛剤の組成物の製造におけるように使用できる。

好ましくは、本発明の医薬組成物は単位投与量剤型をしており、かつ医学または獣医学分野にて使用するのに適した剤型をしている。例えば、このような製剤は疼痛治療剤として使用するための手書または印刷の指示書が添付されたパック剤型であつてもよい。

本発明化合物の好適な投与量範囲は使用するべき化合物及び患者の状態により異なる。それはまた特に吸収性の強さ及び投与の経路と頻度の関係によつても異なる。

本発明の化合物または組成物は任意の経路により投与するのに処方でき、かつ好ましくは単位投与量剤型あるいは患者が自分自身で単一投与量を投与できる剤型をしている。有利には、組成物は経口、直腸、局所、非経口、静脈内または筋肉内

布させるのに使用できる。組成物が錠剤、粉末剤、またはロゼンジ剤の剤型をしているとき、固体医薬組成物を処方するのに適した任意の担体を使用でき、例としてはステアリン酸マグネシウム、デンプン、ブドウ糖、乳糖、蔗糖、米粉及び白炭がある。錠剤は通常の製剤実施においてよく知られた方法により、特に腸溶コーティング剤により、コーティングできる。組成物はまた摂取可能なカプセル剤、例えば化合物を、所望ならば担体または他の賦形剤と共に、含有するゼラチンからなる剤型であつてもよい。

液剤としての経口投与用組成物は例えばエマルジョン、シロップ剤またはエリキシル剤の剤型であつてもよく、あるいは使用前に水または他の好適な媒体で液剤調製するための乾燥製品として提供されてもよい。このような液体組成物は通常の添加剤、例えば、ソルビトール、シロップ、メチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲル、水添可食性脂肪のような

投与に適している。製剤は活性成分の遅延放出を与えるよう設計することができる。

組成物は例えば錠剤、カプセル剤、薬包剤、バイアル剤、粉末剤、顆粒剤、ロゼンジ剤、液剤調製用粉末剤、または液体製剤、例えば溶液もしくは懸濁液、または座薬の剤型をとることができる。

組成物、例えば経口投与に適したものは通常の賦形剤、例えばシロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビトール、トラガカントまたはポリビニルピロリドンのような結合剤、乳糖、砂糖、トウモロコシデンプン、磷酸カルシウム、ソルビトールまたはグリシンのような充填剤、ステアリン酸マグネシウムのような打錠滑剤、デンプン、ポリビニルピロリドン、デンプングリコール酸ナトリウムまたはマイクロクリスタリンセルロースのような崩壊剤、あるいはラウリル硫酸ナトリウムのような医薬として適当な緩衝剤を含有できる。

固体組成物はブレンド、充填、打錠等の常法により得ることができる。反復ブレンド操作は多量の充填剤を用いるこれら組成物中に活性成分を分

散防止剤、レシテン、ソルビタンモノオレートまたはアラビアゴムのような乳化剤、アーモンド油、精留ヤシ油、油状エステル（例えばグリセリンのエステル類）、またはプロピレングリコール、またはエタールアルコール、グリセリン、水または標準食塩水のような可食性油も包含する水性または非水性媒体、 p -ヒドロキシ安息香酸メチルもしくはプロピルまたはソルビン酸のような保存剤、そしてもし所望ならば通常の風味剤または着色剤を含有してもよい。

本発明の化合物はまた非経口経路によつても投与されうる。通常の製剤法によれば、組成物は例えば座薬として直腸投与のため処方できる。それらはまた医薬として適当な液体、例えば滅菌発熱原不含有水または非経口的に適当な油または液体混合物中の水性または非水性溶液、懸濁液またはエマルジョンにした注射剤型として提供するため処方することもできる。液体は制菌剤、酸化防止剤もしくは他の保存剤、溶液を血液と等張にするための緩衝液もしくは溶質、増粘剤、沈殿防止剤ま

たは他の医薬として適当な添加剤を含有できる。このような剤型はアンブルか使い捨て注射器のような単位投与量剤型としてまたは適当な投与量が抜出せるビンあるいは注射剤処方製造するのに使用できる固体剤型もしくは濃縮物のような複数投与量剤型として提供されよう。

前述したように、化合物の効果的な投与量は使用した特定の化合物、患者の状態及び投与の頻度と経路により異なる。単位投与量は一般に20~1000mgを含有し、そして好ましくは30~500mg、特に50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, または500mgを含有するであろう。組成物は毎日1回以上、例えば2, 3または4回投与されるであろう。そして、70kgの成人に対する日投与量は通常100~3000mgの範囲であろう。あるいは、単位投与量は2~20mgの活性成分を含有し、所望ならば上記の日投与量の投与量を与えるよう複数個投与されよう。

本発明はまた患者に効果的な量の本発明の化合物、医薬として適当な塩もしくは溶媒和物または

組成物を投与することからなる哺乳動物、特に人間における疼痛の治療方法も提供する。

以下、実施例により本発明の化合物の製造を例示する。

実施例1

(2R, S)-1-(3-ニトロフェニルアセチル)-2-(1-ピロリジニルメチル)ピペリジン塩酸塩

1gの(2R, S)-2-(1-ピロリジニルメチル)ピペリジン(6 mmole)及び1.05gの3-ニトロフェニル酢酸(6 mmole)を50 mlの塩化メチレンに溶解し、溶液を0℃に冷却し、10 mlの塩化メチレンに溶解させた1.46gのジシクロヘキシルカルボジイミド(0.7 mmole)をゆつくり滴下した。室温で24時間後、沈殿したジシクロヘキシル尿素を伊過により除去し、溶液を真空下で蒸発乾固させた。油状残渣を50 mlの5%エタノール性塩化水素中に取り、溶液を1時間還流させた。更に生じたジシクロヘキシル尿素を伊過により除去した後、溶液を真空下で蒸発乾固させ、残

渣をエーテル及び15%水酸化ナトリウム水溶液間で分配した。エーテル性溶液を真空下で蒸発乾固させ、油状残渣(2.6g)を1.5gのシリカゲル60のクロマトグラフィーにかけメタノール濃度勾配(0→1.5%)を有する塩化メチレンで溶離した。陽性画分を合せて蒸発乾固させることにより得られた油状物質をエーテルに溶解し、少量の不溶性物質を伊過により除去し、溶液を再び蒸発乾固させた。残渣をアセトンに溶解し、溶液をエタノール性塩化水素を添加することにより慎重に酸性pHにした。沈殿を伊過により集め、エタノールから結晶化した。

収量 0.5g

融点 223-5℃

C₁₈H₂₂N₂O₂·HCl 0.5H₂O

分子量 376.87

元素分析: 理論値: C, 57.36; H, 7.22;

N, 11.15; Cl, 9.64;

実験値: C, 57.65; H, 7.13;

N, 11.17; Cl, 9.24。

I.R.(KBr)cm⁻¹: 1630; 1525; 1345; 1245。

N.M.R.(CDCl₃) δ: 1.2-2.45 m(10H)

δ: 2.45-3.10 m(3H)

δ: 3.3-4.2 m(5H)

δ: 4.1 AB系(2H)

δ: 5.2 AB系(1H)

δ: 7.30-8.20 m(3H)

実施例2

(2R, S)-1-(3-トリフルオロメチルフェニルアセチル)-2-(1-ピロリジニルメチル)ピペリジン塩酸塩半水和物

1.0gの(2R, S)-2-(1-ピロリジニルメチル)ピペリジン(6 mmole)及び1.35gの3-トリフルオロメチルフェニル酢酸(6.6 mmole)を30 mlの塩化メチレンに溶解し、溶液を0℃に冷却し、20 mlの塩化メチレンに溶解した1.45gのジシクロヘキシルカルボジイミドを滴下した。室温で48時間静置後、反応混合物を真空下で蒸発乾固させ、残渣を10%クエン酸水溶液及び酢酸エーテル間で分配させた。

不溶性のジシクロヘキシル尿素を伊過により除去し、有機層を分離し、水性層を再び酢酸エチルで抽出した。

酸性水性層を10%水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にし、沈殿した油状物質を酢酸エチルで抽出し、有機層を真空下で蒸発乾燥させた。粗製油状生成物をシリカゲル60カラムクロマトグラフィーで精製し、塩化メチレンで溶解した。

精製した塩基をアセトンに溶解した。溶液をエタノール性塩化水素で慎重に酸性化することにより、塩酸塩を沈殿させ、吸引伊過により集めた。

収量 1g。

融点 186-8°C

$C_{10}H_{12}F_2N_2O \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$

分子量 399.877

元素分析： 理論値：C, 57.06; H, 6.81;
N, 7.00; Cl, 8.87;
実験値：C, 57.55; H, 6.95;
N, 6.99; Cl, 8.76。

I.R. (KBr) cm^{-1} : 1655; 1450; 1335; 1245。

化水素によりpH 2まで慎重に酸性化することにより塩酸塩に転換した。

収量 0.53g。

融点 87-8°C

$(\alpha)_D^{20} = -39.6$ (C=1, MeOH)

$C_{10}H_{12}F_2N_2O \cdot HCl \cdot 1.5H_2O$

分子量 417.895

元素分析： 理論値：C, 58.38; H, 6.71;
N, 7.17; Cl, 9.07; F, 14.58;
実験値：C, 58.30; H, 6.74;
N, 7.11; Cl, 9.11; F, 14.58。

I.R. (KBr) cm^{-1} : 1630; 1335; 1120;

N.M.R. (CDCl₃) δ : 1.2-2.4 m (10H)

δ : 2.4-3.1 m (3H)

δ : 3.3-4.2 m (5H)

δ : 4.1 AB系 (2H)

J_{AB} = 15.8 Hz

δ : 5.22 dd (1H)

J₁ = 12.3 Hz, J₂ = 3.22 Hz

δ : 7.5 AB系 (4H)

N.M.R. (CDCl₃) δ : 1.2-2.5 m (10H)

δ : 2.5-3.1 m (3H)

δ : 3.2-4.2 m (5H)

δ : 4.1 AB系 (2H)

δ : 5.2 m (1H)

δ : 7.3-7.8 m (3H)

実施例3

(2S)-1-(4-トリフルオロメチルフェニルアセチル)-2-(1-ピロリジニルメチル)ピペリジン塩酸塩 $1\frac{1}{2}$ 水和物

400mgの(2S)-2-(1-ピロリジニルメチル)ピペリジン(238mmole)及び500mgの4-トリフルオロメチルフェニル酢酸(25mmole)を30mlの塩化メチレンに溶解した。この溶液を0°Cに保ちここに10mlの塩化メチレンに溶解した0.54mgのジシクロヘキシルカルボジイミドをゆつくり滴下した。

0°Cで24時間静置後、反応混合物を実施例2中で記載したように仕上げることにより油状生成物を得、これをアセトンに溶解しエタノール性塩

中間体(i)

(S)-N-ベンジルオキシカルボニルピペコリン酸

このものは標準的方法により2N水酸化ナトリウム水溶液中で(S)-ピペコリン酸(15g, 0.116mole)及びクロロ酸ベンジル(19.25ml, 0.135mole)から製造した。

収量 19.1g

分子量 119~120°C (ジイソプロピルエーテルから)

中間体(ii)

(2S)-N-ベンジルオキシカルボニル-2-(1-ピロリジニルカルボニル)ピペリジン

このものは8.6g(0.0326mole)の中間体(i)からクロロ酸イソブチルとの混合無水物を経て、次いでやや過剰のピロリジンと反応させることにより製造した。

収量 9.8g

油状物質

中間体(iii)

(2S)-2-(1-ピロリジニルカルボニル)ピ

ベリジン

中間体(iii)をパール(Paar)装置内で、120mlの90%酢酸中で1gの10%Pd担持炭素の存在下で水添した。

収量 5.5g

油状物質

塩酸塩は249~250°Cで融解する。

中間体(iv)

(2S)-2-(1-ピロリジニルメチル)ピベリジン

30mlのTHFに溶解した5.3gの中間体(iii)(0.029mole)を、2gのLiAlH₄(0.052mole)の20ml THF中懸濁液に室温に保持しながら滴下した。室温で12時間次いで40~45°Cで3時間静置させた後、反応混合物を標準的方法により仕上げた。

収量 4.1g

沸点 110~112°C/20mmHg

実施例4

(2R, S)-1-(4-ニトロフェニルアセチル)

陽性面分を分けて蒸発乾固させることにより得られた油状物質をエーテルに溶解し、木炭を添加して5分間還流し、伊過し、溶液を再び蒸発乾固させた。残渣をアセトンに溶解し、溶液をメタノール性塩化水素に添加することにより慎重に酸性pHにした。沈殿を伊過により集め、エタノールから結晶化した。

収量 1.2g

融点 195-97°C

C₁₈H₁₈N₂O₂Cl

分子量 376.869

元素分析: C₁₈H₁₈N₂O₂Clと: C: 58.76; H: 7.12; N: 11.42; Cl: 9.65

実験値

: C: 58.65; H: 7.09;

N: 11.36; Cl: 9.63

IR(KBr)

: 1640 cm⁻¹

¹H N.M.R.(CDCl₃)

: 1.2-3.1 δ, m(14H);

3.3-4.2 δ, m(4H)

4.2 δ, AB系, J=15Hz

(2H); 5.25 δ, m(1H);

-2-(1-ピロリジニルメチル)ピベリジン塩酸塩

3gの(2R, S)-2-(1-ピロリジニルメチル)ピベリジン(18mmole)及び4gの4-ニトロフェニル酢酸(22mmole)を70mlの塩化メチレンに溶解し、溶液を-10°Cに冷却し、70mlの塩化メチレンに溶解した7.4gのジシクロヘキシルジカルボジイミドを滴下した。

室温で24時間後、沈殿したジシクロヘキシル尿素を伊過により除去し、溶液を真空下で蒸発乾固させた。油状残渣を50mlの5%エタノール塩化水素中に取り、溶液を30分間40°Cに加熱した。

更に生じたジシクロヘキシル尿素を伊過により除去した後、溶液を真空下で蒸発乾固させ、残渣をエーテル及び15%水酸化ナトリウム水溶液間で分配した。エーテル性溶液を真空下で蒸発乾固させ、油状残渣(4.8g)を30gのシリカゲル60のクロマトグラフィーにかけ、メタノール濃度勾配(0→15%)を有する塩化メチレンで溶離した。

7.9 δ, AB系, J=9Hz

(4H).

実施例5

(2R, S)-1-(4-トリフルオロメチルフェニルアセチル)-2-(1-ピロリジニルメチル)ピベリジン塩酸塩

0.8gの(2R, S)-2-(1-ピロリジニル)ピベリジン(5mmole)及び1.6gの4-トリフルオロメチルフェニル酢酸(7.8mmole)を塩化メチレンに溶解し、溶液を0°Cに冷却し、20mlの塩化メチレンに溶解した3gのジシクロヘキシルカルボジイミドを滴下した。

室温で48時間静置させた後、反応混合物を真空下で蒸発乾固させ、残渣を10%クエン酸水溶液と酢酸エーテル間で分配した。

不溶性ジシクロヘキシル尿素を伊過により除去し、有機層を分離し、水性層を再び酢酸エーテルで抽出した。

酸性水性層を10%水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にし、沈殿した油状物質を酢酸エーテル

で抽出し、有機層を真空下で蒸発乾固させた。

粗製油状生成物をシリカゲル60カラムクロマトグラフィーにより精製し、メタノール濃度勾配(0→1.5%)を有する塩化メチレンで溶離した。精製した塩基をアセトンに溶解した。溶液をエタノール性塩化水素で慎重に酸性化することにより沈殿した塩酸塩を吸引濾過により集めた。

収量 1.3g

融点 180-84°C

$C_{18}H_{28}N_2O_2F_2Cl$

分子量 390.871

IR(KBr) : 1635 cm^{-1}

1H N.M.R. (CDCl₃) : 1.2-2.35 δ , m (12H);
2.6-3.2 δ , m (2H);
3.2-4.2 δ , m (4H);
4.1 δ , AB系 (2H);
7.55 δ , AB系 (4H).

実施例6

(2R, S) - 1 - (4-ブロモフェニルアセチル)
- 2 - (1-ピロリジニルメチル)ピペリジン塩

面分を合せて真空下で蒸発乾固させ、油状残量をエーテルに溶解し、エーテル性塩化水素を添加することにより酸性pHにした。

沈殿を濾過により集め、エタノールから結晶化した。

収量 1.3g

融点 197-9°C

$C_{18}H_{28}N_2OBrCl$

分子量 401.777

元素分析: $C_{18}H_{28}N_2OBrCl$: C: 53.80; H: 6.52;
としての理論値:

N: 6.97; Cl: 8.83;

Br: 19.89

実験値 : C: 53.69; H: 6.55;

N: 6.94; Cl: 8.87

Br: 19.79

IR(KBr) : 1645 cm^{-1}

1H N.M.R. (CDCl₃) : 1.3-1.8 δ , m (6H);

1.8-2.5 δ , m (4H);

2.5-3.0 δ , m (4H);

3.2-4.2 δ , m (4H);

酸塩

1.2gの(2R, S) - (1-ピロリジニルメチル)ピペリジン(7mmole)及び1.6gの4-ブロモフェニル酢酸(10mmole)を30mlの塩化メチレンに溶解し、溶液を0°Cに冷却し、30mlの塩化メチレンに溶解した3.7gのジシクロヘキシルカルボジイミド(18mmole)をゆつくり添加した。

室温で28時間静置後、ジシクロヘキシル尿素を濾過により除去し、溶液を真空下で蒸発乾固させた。

油状残量を80mlの5%エタノール性塩化水素中に取り、溶液を1時間40°Cに加熱した。

更に生じたジシクロヘキシル尿素を濾過により除去した後、溶液を真空下で蒸発乾固させ、残量をエーテル及び15%水酸化ナトリウム間で分配させた。

エーテル性溶液を真空下で蒸発乾固させ、油状残量(2.8g)を30gのシリカゲル60のクロマトグラフィーにかけ、メタノール濃度勾配(0→1.2%)を有する塩化メチレンで溶離した。陽性

3.9 δ , AB系 (2H)

5.25 δ , m (1H);

7.3 δ , AB系 (4H).

実施例7

(2R, S) - 1 - (3-ニトロフェニルアセチル)
- 2 - ジメチルアミノメチルピペリジン塩酸塩

1.5gの(2R, S) - (1-ジメチルアミノメチル)ピペリジン(10mmole)及び3.2gの3-ニトロフェニル酢酸(18mmole)を35mlの乾燥塩化メチレンに溶解し、溶液を-10°Cに冷却し、35mlの塩化メチレンに溶解した4gのジシクロヘキシルカルボジイミドを滴下した。

室温で12時間後、沈殿したジシクロヘキシル尿素を濾過により除去し、溶液を真空下で蒸発乾固させた。

残量を10%クエン酸水溶液と酢酸エーテル間で分配した。

不溶性ジシクロヘキシル尿素を濾過により除去し、有機層を分離し、水性層を再び酢酸エーテルで抽出した。

酸性水性層を10多水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にし、沈殿した油状物質を酢酸エチルで抽出し、真空下で蒸発乾固させた。

油状物質をシリカゲル60カラムクロマトグラフィにより精製し、メタノール濃度勾配(0→1.5多)を有する塩化メチレンで溶離した。精製した塩基をアセトンに溶解し、エタノール性塩化水系で酸性化することにより塩酸塩を沈殿させ、吸引伊過により集めた。

収量 0.6g

融点 200-202°C

$C_{18}H_{21}N_3O_3Cl$

分子量 341.833

IR(KBr) : 1650cm^{-1}

実施例8

(2R, S)-1-(3-トリフルオロメチルフェニルアセチル)-2-ジメチルアミノメチルピペリジン塩酸塩

1.5gの(2R, S)-2-ジメチルアミノメチルピペリジン(10mmole)及び2.2gの3-トリ

フルオロメチルフェニル酢酸(10mmole)を40mlの乾燥塩化メチレンに溶解し、溶液を-10°Cに冷却し、40mlの塩化メチレンに溶解した4gのジシクロヘキシルカルボジイミドを滴下した。

室温で12時間後、沈殿したジシクロヘキシル尿素を伊過により除去し、溶液を真空下で蒸発乾固させた。

残渣を10多クエン酸水溶液及び酢酸エチル間で分配した。

不溶性ジシクロヘキシル尿素を伊過により除去し、有機層を分離し、水性層を酢酸エチルで再び抽出した。

酸性水性層を10多水酸化ナトリウム水溶液によりアルカリ性にし、沈殿した油状物質を酢酸エチルで抽出し、真空下で蒸発乾固させた。

油状生成物をシリカゲル60カラムクロマトグラフィにより精製し、メタノール濃度勾配(0→1.5多)を有する塩化メチレンで溶離した。精製した塩基をアセトンに溶解し、塩酸塩をエタノール性塩化水系で酸性化することにより沈殿させ、

吸引伊過により集めた。

収量 0.5g

融点 168-170°C

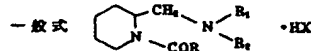
$C_{17}H_{20}N_2OF_3Cl$

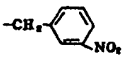
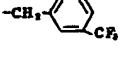
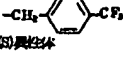
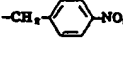
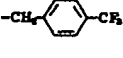
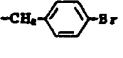
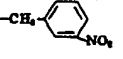
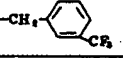
分子量 364.835

IR(KBr) : 1640cm^{-1}

実施例1~8を下記の表にまとめた。

第1表



実施例	R	R ₁ , R ₂	塩	分子式	分子量	融点(°C)
1		-(CH ₂) ₄ -	HCl · 0.5 H ₂ O	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₂ · Cl	376.87	223-25
2		-(CH ₂) ₄ -	HCl · 0.5 H ₂ O	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₂ · ClF ₃	399.879	186-88
3	 (S)異性体	-(CH ₂) ₄ -	HCl · 1.5 H ₂ O	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₂ · ClF ₃	417.895	87-88
4		-(CH ₂) ₄ -	HCl	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₂ · Cl	367.869	195-97
5		-(CH ₂) ₄ -	HCl	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ OCIF ₃	390.871	180-84
6		-(CH ₂) ₄ -	HCl	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ OBrCl	401.777	197-99
7		R ₁ =R ₂ =CH ₃	HCl	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₂ · Cl	341.833	200-02
8		R ₁ =R ₂ =CH ₃	HCl	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ OCIF ₃	364.835	168-70

本発明化合物の薬理学的活性を以下の試験方法を用いた試験管内及び生体内方法により例示する。試験結果は第2表にまとめた。

薬理学的試験方法

マウス尾振り試験 (D'Amour et al., J. Pharm. Exptl. Ther. 72, 74/1941 により発表された方法を修正)

雄性チャールズ・リバー (Charles River) 系マウス、平均体重26g、を使用する。選択を実験の開示前に行なう。反応時間が8秒未満のマウスのみ使用する。それらを無差別に10匹ずつの群に分け、試験化合物を投与するが、陽性及び陰性対照も含める。

試験化合物を等張食塩水に溶解し、2.0 ml/kg の容積で皮下投与する。30分後、マウスを熱源 (Soerel 装置) 下に再度置き反応時間を記録する。

試験化合物の鎮痛活性を群内で初期時間を倍増させたマウスのパーセント数で表わす。

$$\% = \frac{\text{反応時間を倍増させたマウスの数}}{\text{1群当りのマウスの総数}} \times 100$$

受容器親和性試験

組織標本

μ 及び K 部位への放射性受容器結合をコステルリッツ (kosterslitz) (1981) に従って調製した新鮮モルモット脳均質化物に対して行なう。

小脳以外の全脳を50mMトリス緩衝液 (0°CにてpH7.4) 中で均質化し49,000×9×10分で遠心分離する。次いで、ペレットを同じ緩衝液に再懸濁し、37°Cで45分間温置し、再遠心分離する。

1.9 mlの最終均質化物 (トリス緩衝液-pH7.4, 0°C中1:100) を結合分析に使用する。

μ 部位への結合 (Magan J. 1982)

μ 受容器に選択的に結合するエンケファリン同族体である³H[D-Ala², MePhe⁴, Gly-oL⁵]エンケファリン (³H-DAGO) を生物学的基質に添加し、25°Cで40分間温置し、ワットマン (Whatman) GF-C 中を濾過し、氷冷トリス緩衝液で洗浄する。

濾過器を次いで乾燥させ、フィルターカウント (Filtercount) 中で可溶化し、放射能を監視した。

10^{-6} M ナロキソン (Naloxone) の存在下で非特異性結合を決定する。

K 部位への結合 (Magnan J. 1982)

粉末化したエタネルケトンクラゾシンの脳均質化物への結合を、 δ 及び μ オピオイド受容器を飽和させるため各々添加した 100 ナノモルの D-Ala-D-Leu エンケファリン (DADLE) 及び 100 ナノモルの DAGO の存在下で測定する。

無標識リガンド及び標識リガンドの溶液と共に最終均質化物を 25℃ で 40 分間温置し、ワットマン (Whatman) GF/C グラスフィルターディスク中を通過し、洗浄する。

通過器に結合した放射能を液体シンチレーション蛍光分光分析により測定する。

MR 2266, 500nm を用いて飽和可能結合を決定する。

標識または無標識リガンドの結合の力学的パラメーターを計算するため、平衡解離定数 (K_D)、及び抑制定数 (K_I) 及び結合部位の最大数 (B_{max}) を飽和曲線及び競合実験から決定する (Hill 1910;

Scatchard 1949; Cheng and Prusoff 1973;

Gillan et al. 1980)。

K_D 近くの放射性リガンドの濃度を本発明化合物を評価する結合分析にて使用する。

- Hill, A.V. (1910) : J. Physiol. 40, IV-VII (1910)

- Scatchard G. : Ann. N.Y. Acad. Sci., 58, 660-674 (1949)

- Cheng and Prusoff : Biochem. Pharmac. 22, 3099-3102, (1973)

- Gillan M. G. C., : Br. J. Pharmac. 70, 481 Kosterlitz H. W. -490, (1980)

and Paterson S. Y.

- Kosterlitz H. W., : Br. J. Pharmac. 73, 939 Paterson S. Y. and -949, (1981)

Robson L. E.

- Magnan J., Paterson : Arch. Pharmacol. 318, S. Y., Taveni A., 197-205, (1982)

and Kosterlitz H. W.

試験結果

第 2 表

実施例	マウス尾振り		オピエート受容器結合	
	皮下	経口	ED ₅₀ mg/kg	K _i (nM)
	保固率 (%) 1mg kg ⁻¹	ED ₅₀ mg kg ⁻¹	μ	K
1	0.97		>10,000	5.96
2	0.43	4.61	>10,000	3.07
3	0.14	0.67	2535	4.05
4	80	5.45	12,830	37.90
5	100	1.08	3091	3.59
6	80	4.12	3130	6.61

第1頁の続き

優先権主張 ②1986年12月11日③イギリス(GB)④8629642

②発明者 マツシモ・シグノリー イタリア国、ミラノ、バランザーテ20021, ヴィア, ザン
ニ ベレッツチ, ドットレー・ロ・ザンベレッツチ・エッセ・ビ・
ア(番地なし)

②発明者 アントニオ・ジオール イタリア国、ミラノ、バランザーテ20021, ヴィア, ザン
ダーニ ベレッツチ, ドットレー・ロ・ザンベレッツチ・エッセ・ビ・
ア(番地なし)

図 発 明 手 続 補 正 書

昭和62年10月23日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

特願昭62-219014号

2. 発明の名称

新規化合物、その製法及びそれを含む医薬組成物

3. 補正をする者

事件との関係 出願人

住 所 イタリア国、ミラノ、バランザーテ20021, ヴィア,
ザンベレッツチ(番地なし)

名 称 ドットレー・ロ・ザンベレッツチ・エッセ・ビ・ア

4. 代理人

居 所 東京都中央区日本橋兜町12番1号 太洋ビル

電話(066) 6 6 6 3

氏 名 (5702) 非田士 秋 沢 政 光



5. 補正により増加する発明の数 な し

6. 補正の対象 明 細 書

7. 補正の内容 別紙の通り平書明細書の
(内容に変更なし)



【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成6年(1994)11月22日

【公開番号】特開昭63-146860

【公開日】昭和63年(1988)6月18日

【年通号数】公開特許公報63-1469

【出願番号】特願昭62-219014

【国際特許分類第5版】

C07D 211/26

9165-4C

A61K 31/445 AAH

手 続 補 正 書

平成6年6月20日

特許庁長官殿

1. 事件の表示

特願昭62-219014号

2. 発明の名称

新規化合物、その製法及びそれを含む医薬組成物

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 イタリア国、ミラノ、バランザーテ20021、ヴィア、

ザンベレッタ(番地なし)

名称 ドットレー・ロ・ザンベレッタ・エッセ・ビ・ア

4. 代理人

居 所 東京都中央区日本橋兜町12番1号

太洋ビル103 電話(3666) 6563

氏 名 (5792) 弁理士 秋 沢 政 光



5. 補正により増加する発明の数 なし

6. 補正の対象 明細書(特許請求の範囲の欄、

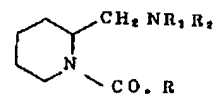
発明の詳細な説明の欄)

7. 補正の内容 別紙の通り

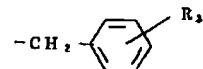
補 正 の 内 容

1. 特許請求の範囲を次のように改める。

(1) 式 (I)



[式中、R、COはRが式(II)



(式中、R₃はBr、NO₂またはCF₃である)で表わされるアシル基であり、そしてR₁及びR₂は各々独立してC₁-。アルキルであるか一緒になつてC₃-。ポリメチレンまたはアルケニレン基を形成する)で表わされる化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

(2) R₁及びR₂の各々はメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルまたはヘキシルである特許請求の範囲第(1)項記載の化合物。

(2)

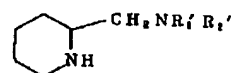
3

- (3) R_1 及び R_2 は一緒になつてプロピレン、ブチレン、ペンチレンもしくはヘキシレン基または $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 基を形成する特許請求の範囲第(1)項記載の化合物。
- (4) R_3 はフェニル環上のメタまたはパラ位にある特許請求の範囲第(1)～(3)項のいずれか一つの項記載の化合物。
- (5) (S)-エナンチオマーの形態をした特許請求の範囲第(1)～(4)項のいずれか一つの項記載の化合物。
- (6) $(2R, S)-1-(3\text{-ニトロフェニルアセチル})-2-(1\text{-ピロリジニルメチル})$ ビベリジン塩酸塩。
- (7) $(2R, S)-1-(3\text{-トリフルオロメチルフェニルアセチル})-2-(1\text{-ピロリジニルメチル})$ ビベリジン塩酸塩半水和物。
- (8) $(2S)-1-(4\text{-トリフルオロメチルフェニルアセチル})-2-(1\text{-ピロリジニルメチル})$ ビベリジン塩酸塩 $1\frac{1}{2}$ 水和物。
- (9) $(2R, S)-1-(4\text{-ニトロフェニルアセチル})-2-(1\text{-ピロリジニルメチル})$ ビベリジン塩酸塩。

4

- セチル)-2-(1-ピロリジニルメチル)ビベリジン塩酸塩。
- (10) $(2R, S)-1-(4\text{-トリフルオロメチルフェニルアセチル})-2-(1\text{-ピロリジニルメチル})$ ビベリジン塩酸塩。
- (11) $(2R, S)-1-(4\text{-プロモフェニルアセチル})-2-(1\text{-ピロリジニルメチル})$ ビベリジン塩酸塩。
- (12) $(2R, S)-1-(3\text{-ニトロフェニルアセチル})-2\text{-ジメチルアミノメチルビベリジン塩酸塩}$ 。
- (13) $(2R, S)-1-(3\text{-トリフルオロメチルフェニルアセチル})-2\text{-ジメチルアミノメチルビベリジン塩酸塩}$ 。

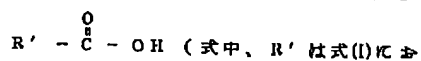
(14) 式(II)



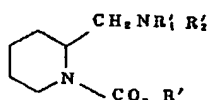
(III)

(式中、 R_1' 及び R_2' は式(I)における同一の意義を有する R_1 及び R_2 であるか R_1 及び R_2 に転換

換せらるる基または原子である)で表わされる化合物を式



で表わされる化合物またはその活性誘導体と反応させることにより式(1a)



(1a)

で表わされる化合物を形成し、次いで 隨意に下記の工程

- a) R_1' , R_2' または R_3' が R_1 , R_2 または R_3 以外であるとき、 R_1' , R_2' または R_3' を R_1 , R_2 または R_3 に転換することにより式(I)で表わされる化合物を得ること。
- b) R_1' , R_2' 及び R_3' が R_1 , R_2 及び R_3 であるとき、一つの R_1 , R_2 または R_3 を他の R_1 , R_2 または R_3 に転換することにより式(I)で表わされる化合物を得ること。
- c) 得られた式(I)で表わされる化合物の塩及び／

または溶媒和物を形成すること

の一つ以上を行なうことを特徴とする特許請求の範囲第(1)～(13)項のいずれか一つの項に記載の化合物を製造する方法。

- (15) $R' - \overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}} - \text{OH}$ で表わされる活性誘導体は酸クロリドまたは酸無水物である特許請求の範囲第(14)項記載の方法。

- (16) 特許請求の範囲第(1)～(13)項のいずれか一つの項に記載の化合物及び医薬として適当な担体を含むことを特徴とする医薬組成物。

- (17) 単位投与量剤型をした特許請求の範囲第(16)項記載の化合物。

- (18) 活性治療物質として使用するための特許請求の範囲第(1)～(13)項のいずれか一つの項記載の化合物。

- (19) 疼痛の治療において使用するための特許請求の範囲第(1)～(13)項のいずれか一つの項記載の化合物。

(3)

5

(20) 疼痛治療用医薬の製造における特許請求の範囲第(1)～(13)項のいずれか一つの項記載の化合物の用途。』

6

2. 明細書(昭和62年10月23日付差出のタイプ浄書した明細書)第8頁4行および12～13行「アルキレン基」を「アルケニレン基」にそれぞれ改める。
3. 同第12頁下から15行の「次いで下記の」を「次いで随意に下記の」に改める。